

POWERED BY **Dialog****Omega amino-alkane-1,1-diphosphonic acid derivs. - useful for treating disorders of calcium metabolism****Patent Assignee:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH**Inventors:** BOSIES E; GALL R**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 252504	A	19880113	EP 87109899	A	19870709	198802	B
DE 3623397	A	19880114	DE 3623397	A	19860711	198803	
WO 8800590	A	19880128	WO 87EP368	A	19870709	198805	
JP 63023889	A	19880201	JP 87171350	A	19870710	198810	
AU 8775291	A	19880114				198811	
DK 8703509	A	19880112				198813	
FI 8703058	A	19880112				198814	
ZA 8704877	A	19880113	ZA 874877	A	19870706	198817	
HU 44569	T	19880328				198818	
AU 8776487	A	19880210				198819	
PT 85301	A	19880729				198835	
DK 8801096	A	19880301				198839	
FI 8801134	A	19880310				198848	
JP 1500266	W	19890202	JP 87503985	A	19870709	198911	
CS 8705157	A	19890112				198912	
HU 47300	T	19890228				198914	
DD 263992	A	19890118				198925	
US 4927814	A	19900522	US 8771471	A	19870709	199024	
EP 252504	B	19900620				199025	
DE 3763314	G	19900726				199031	
US 4942157	A	19900717	US 8771320	A	19870709	199032	
CA 1296739	C	19920303				199215	
CA 1305166	C	19920714	CA 541756	A	19870710	199234	
IL 83149	A	19920715	IL 83149	A	19870709	199236	
EP 252505	B1	19920916	EP 87109900	A	19870709	199238	
IL 83148	A	19930221	IL 83148	A	19870709	199314	
ES 2036190	T3	19930516	EP 87109899	A	19870709	199326	
DK 168629	B	19940509	DK 873509	A	19870707	199422	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

JP 96002913	B2	19960117	JP 87171350	A	19870710	199607
JP 2563954	B2	19961218	JP 87503985	A	19870709	199704
			WO 87EP368	A	19870709	
BR 1100057	A3	19970819	BR 961100057	A	19960930	199739
KR 9508997	B1	19950810	WO 87EP368	A	19870709	199842
			KR 88700274	A	19880311	
KR 9610418	B1	19960731	KR 877485	A	19870710	199923

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3623397 A (19860711)

Cited Patents: 1. journal ref.; DE 2405254; EP 175315 ; FR 2259615; SU 739076; US 3733270 ; DE 2534391; SU 1002300

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 252504	A	G	20		
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
WO 8800590	A	G			
Designated States (National): AU DK FI HU JP KR					
US 4927814	A		8		
EP 252504	B				
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 4942157	A		4		
EP 252505	B1	G	12	C07F-009/38	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
ES 2036190	T3			C07F-009/38	Based on patent EP 252504
DK 168629	B			C07F-009/38	Previous Publ. patent DK 8703509
JP 96002913	B2		6	C07F-009/38	Based on patent JP 63023889
JP 2563954	B2		5	C07F-009/38	Previous Publ. patent JP 1500266
					Based on patent WO 8800590
CA 1305166	C			C07F-009/38	
IL 83149	A			C07F-009/38	
IL 83148	A			C07F-009/38	
BR 1100057	A3			C07F-009/38	
KR 9508997	B1			C07F-009/40	
KR 9610418	B1			C07F-009/38	

Abstract:

EP 252504 A

Diphosphonic acid derivs. of formula (I) and their salts are new, where R1 = (un)satd. 1-9C alkyl opt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

substd. by phenyl or cyclohexyl; R2 = cyclohexyl, cyclohexylmethyl, benzyl, or satd. or unsatd. 4-18C alkyl opt. substd. by phenyl or opt. esterified or etherified OH; R3 = H or 1-4C alkyl; X = 1-6C alkylene; Y = H, OH, NH2 or mono- or di(1-6C alkyl)amino.

Pref. R1 = Me or n-Pr; R2 = i-Bu, pentyl, nonyl or benzyl; R3 = H; X = CH2CH2; Y = OH.

Specifically claimed are 1-hydroxy-3- (N-methyl-N-pentylamino) propane -1,1-diphosphonic acid (Ia); 1-hydroxy-3- (N-isobutyl-N methylamino)propane -1,1-diphosphonic acid (Ib).

USES - (I) are Ca-complexing agents useful for treating disorders of Ca metabolism, e.g. osteoporosis, Paget's disease, Bechterew's disease, bone metastases, urolithiasis, heterotropic ossification and arthritis.

0/0

EP 252505 B

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino)-propane-1,1-diphosphonic acid, of formula (I) in which R signifies hydrogen or a C1-C4 alkyl group, as well as its pharmacologically acceptable salts. (Dwg.0/0)

EP 252504 B

Diphosphonates of the general formula (I) in which R1 signifies a methyl, n-propyl, isopropyl, 3-methylbutyl, pentyl, nonyl or cyclohexylmethyl radical, R2 represents a butyl, isobutyl, 3-methylbutyl, pentyl, heptyl, nonyl, undecyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octadecyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl or benzyl gp, R3 signifies hydrogen or a methyl, ethyl, isopropyl or isobutyl gp, X represents a methylene, ethylene and propylene gp and Y signifies hydrogen, amino, or hydroxyl, as well as their pharmacologically acceptable salts.

(20pp)

US 4942157 A

Diphosphonates including 1-hydroxy-3-(N-methyl-N-propylamino) propane-1,1-disphosphonic acid of formula (I) and salts are new. (I) may be prepd. e.g. by reacting carboxylic acid (II) with mixed H3PO3/H3PO4/halide (or its oxide) and opt. saponification.

USE - Ca-complex former is used to treat diseases of Ca-metabolism including osteoporosis, Paget's and Bechterew's diseases at dose 0.001-10 (0.01-10) mgP/kg/day.

US 4927814 A

Diphosphonate derivs. of formula (I) and salts, are new. In (I), R1 is 1-9C aliphatic hydrocarbon, opt. substd. Ph or cyclohexyl, (Me); R2 is cyclohexyl, cyclohexylmethyl, Bz; 4-18C aliphatic hydrocarbon opt. substd. Ph, O, opt. esterified or etherified; R3 is H, 1-4C alkyl; X is 1-6C alkyl; Y is H, OH, NH2, opt. substd. 1-6C alkyl(s). Esp. cpds. include 1-hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino) -propane, 1,1-diphosphonic acid. (I) may be prepd., e.g. by reacting (II), where B is reactive residue (halo, sulphonate), with (III), where R' is 1-4 alkyl, to (IV) and opt. partial saponification. R' is 1-4C alkyl. B is reactive residue.

USE - (I) are Ca-complexers used to treat disturbances of Ca metabolism e.g. osteoporosis, Paget's

THIS PAGE BLANK (USPTO)

disease, ossifications, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, degenerative arbroosis, at does 0.01-10 P/kg/day.

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7374551

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 252 504
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87109899.2

(51) Int. Cl.4: **C07F 9/38**, **C07F 9/40**,
A61K 31/66

(22) Anmeldetag: 09.07.87

(30) Priorität: 11.07.86 DE 3623397

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.01.88 Patentblatt 88/02

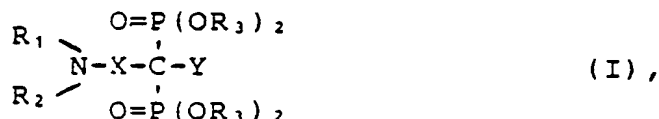
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: **Boehringer Mannheim GmbH**
Sandhofer Strasse 116
D-6800 Mannheim 31(DE)

(72) Erfinder: **Gall, Rudi, Dr. phil.**
Ulmenstrasse 1
D-6945 Hirschberg 1(DE)
Erfinder: **Bosies, Elmar, Dr. rer. nat.**
Delpstrasse 11
D-6940 Weinheim(DE)

(54) **Neue Diphosphonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.**

(57) Die Erfindung betrifft Diphosphorsäurederivate der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl, substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten zur Behandlung von Calciumstoffwechselstörungen.

Xerox Copy Centre

EP 0 252 504 A1

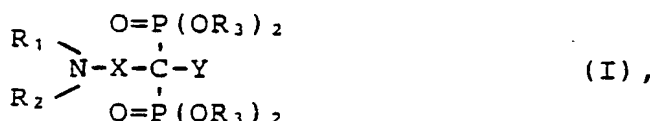
Neue Diphosphonsaeurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Diphosphonsaeurederivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

In der DE-OS 18 13 659 sind Diphosphonsaeurederivate beschrieben, von denen die 1-Hydroxy-ethan-1.1-diphosphonsaeure als Mittel zur Behandlung von Morbus Paget Bedeutung erlangt hat. In der BE 896,453 DE-OS 25 34 391 sowie der EP 96 931 sind Aminoalkan-1.1-diphosphonsaeuren als gute Calciumkomplexbildner beschrieben, die sich auch zur Behandlung der erhoehten Knochenresorption einsetzen lassen. Solche Substanzen zeigen bei therapeutisch wirksamer Dosierung häufig Nebenwirkungen. Es stellte sich die Aufgabe, Aminoalkandiphosphonate zu finden, die ihre therapeutische Wirkung bei möglichst niedriger Dosierung entfalten. Es wurde nun gefunden, daß analoge Derivate dieser Verbindungen, in denen das Stickstoffatom vollstaendig alkyliert ist, wobei ein Alkyl-Rest mindestens 4-C-Atome besitzt, diese Aufgabe erfüllen und als gute Calciumkomplexbildner zur breiteren Behandlung von Calciumstoffwechselstoerungen geeignet sind. Sie lassen sich vor allem sehr gut dort einsetzen, wo der Knochenauf- und -abbau gestoert ist, d. h. sie sind geeignet zur Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie z. B. Osteoporose, Morbus Paget, Morbus Bechterew u.a..

Aufgrund dieser Eigenschaften finden sie aber auch Verwendung in der Therapie von Knochenmetastasen, der Urolithiasis und zur Verhinderung heterotoper Ossifikationen. Durch ihre Beeinflussung des Calciumstoffwechsels bilden sie weiterhin eine Grundlage fuer die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Osteoarthritis der degenerativen Arthrose.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach Diphosphonate der allgemeinen Formel I



in der

R_1 einen geradkettigen, verzweigten, gesaettigten oder ungesaettigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_2 den Cyclohexyl-oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesaettigten oder ungesaettigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenklich Salze.

Fuer den Rest R_1 kommt vorzugsweise der Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, und Nonylrest in Frage.

Bevorzugt fuer R_2 ist eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexyl-methyl-oder Benzylgruppe.

Die Ether bzw. Ester, die mit dem Sauerstoff bei dem Rest R_2 gebildet werden koennen, bedeuten Alkyl-bzw. Alkyl-CO-Reste mit 1 - 18, vorzugsweise 9 - 18 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Nonyloxy-, Tetradecyloxy-, Hexadecylcarbonyloxy-und Octadecylcarbonyloxy-Gruppe.

Der Rest R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder den Methyl-, Ethyl-oder Isobutylrest.

In R_1 , R_2 oder X vorkommende asymmetrische Kohlenstoffatome koennen die R-, S-oder R,S-Konfiguration besitzen.

Fuer die Gruppe X kommt bevorzugt eine Ethylen-, Propylen-Butylen-, 1-Methylpropylen-, 2-Methylpropylen-, 1-Methylbutylen-und 2-Methylbutylengruppe in Frage.

Die Gruppe Y steht vorzugsweise für Wasserstoff, Hydroxy oder Amino, das durch Methyl-, Ethyl-oder Isopropyl substituiert sein kann.

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Methylrest und R_2 ein C_4 - C_6 -Rest darstellen, insbesondere die Verbindungen 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure und 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure.

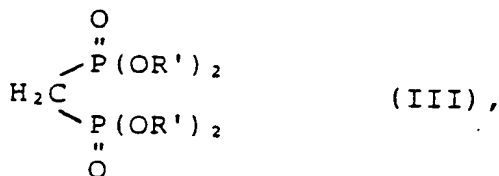
Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

I. Fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet, stellt man die Substanzen vorzugsweise dadurch her, daß man

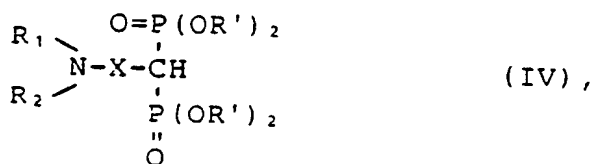
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen reaktiven Rest wie z. B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



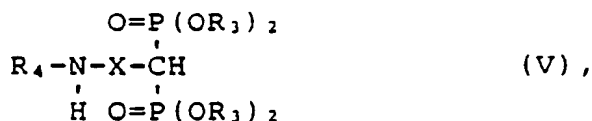
in der R' fuer Alkylreste mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und ggf. die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono-oder dialkyliert,

und ggf. die entstandenen tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift

oder

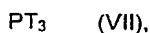
II. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I ggf. durch Alkylgruppen substituiertes Amino bedeutet,

ein Carbonsaeurederivat der allgemeinen Formel VI



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether-oder eine ggf. am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,

mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII

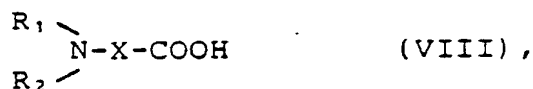


in der T = Halogen, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und ggf. anschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel I verseift,

oder

III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,

a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII



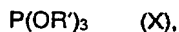
in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger Saeure oder Phosphorsaeure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphosphonsaeure der allgemeinen Formel I verseift,

oder

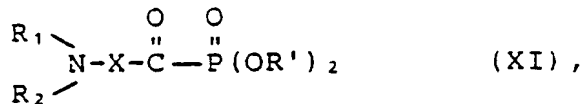
b) ein Carbonsaeurechlorid der allgemeinen Formel IX



in der R_1 , R_2 , und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X



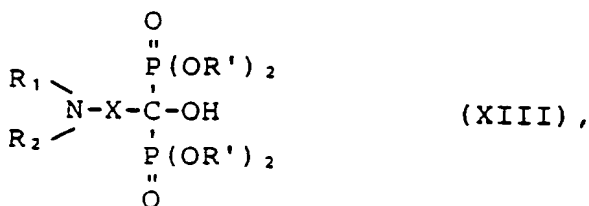
in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



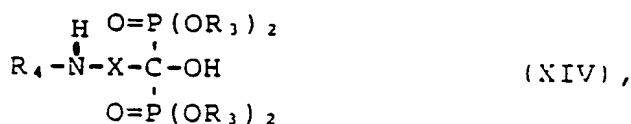
in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



in der R₁, R₂, X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der R₃ und X die oben angegebene Bedeutung haben und R₄ Wasserstoff oder R₂ bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift

und die so hergestellten Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Bei Verfahren I a) setzt man den Methylendiphosphonsäureester der allgemeinen Formel III in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Hierzu wird er mit Natrium, Kalium oder dem entsprechenden Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei einer Temperatur von 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 25°C umgesetzt. Das Alkalisalz wird ohne Isolierung mit dem entsprechenden Halogenid bzw. Sulfonat zur Reaktion gebracht. Die Temperatur liegt hierbei bei 20 - 110°C.

Bei der reduktiven Alkylierung (Verfahren I b) behandelt man ein Gemisch aus primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel V und einer Carbonylverbindung oder deren Acetal in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle, oder Nickel, mit Wasserstoff unter Atmosphärendruck oder erhöhtem Druck oder man setzt als Reduktionsmittel Ameisensäure zu. Schließlich lassen sich Alkylierungen eines sekundärenamins der allgemeinen Formel V besonders vorteilhaft nach dem Phasentransferverfahren mit Dialkylsulfaten durchführen.

Bei Verfahren II) setzt man die Nitrile der allgemeinen Formel VI mit phosphoriger Säure bei Temperaturen von 110 - 180°C um. Die Reaktion kann ohne oder in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Diglykoldimethylether oder Diglykoldiethylether durchgeführt werden. Man kann die Nitrile jedoch auch mit einem Phosphortrihalogenid, z.B. Phosphortribromid oder Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser bei Temperaturen von 20 - 80°C zur Reaktion bringen. Iminoether der allgemeinen Formel VI läßt man mit Dialkylphosphiten vorzugsweise in Gegenwart äquimolarer Mengen Natrium in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Dioxan oder auch Benzol reagieren, wobei die Umsetzungen in der Regel bei der Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösungsmittels stattfindet. Säureamide der allgemeinen Formel VI kann man in inerten Lösungsmitteln wie z.B. halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Ethern wie z.B. Diethylether mit einem Gemisch aus Phosphorpentahalogenid/phosphoriger Säure oder auch Oxalylchlorid/Trialkylphosphit umsetzen.

Die bei Verfahren III a) eingesetzten Carbonsaeuren der allgemeinen Formel VIII werden mit 1 - 2, vorzugsweise 1.5 mol phosphoriger Saeure oder Phosphorsaeure und 1 - 2, vorzugsweise 1.5 mol Phosphortrihalogenid bei Temperaturen von 80 - 130°C, vorzugsweise 100 - 110°C umgesetzt. Man kann die Reaktion auch in Gegenwart von Verdunnungsmitteln wie Halogenkohlenwasserstoffen, insbesondere Chlorbenzol, Tetrachlorethan oder auch Dioxan durchfuehren. Die anschließende Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Wasser, zweckmaeßigerweise jedoch mit halbkonzentrierter Salz- oder Bromwasserstoffsaeure.

Bei Verfahren III b) laßt man das Saeurechlorid der allgemeinen Formel IX mit dem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise bei 20 - 40°C zur Reaktion kommen. Man kann ohne Loesungsmittel oder auch in Gegenwart von inerten Loesungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Methylenchlorid arbeiten. Das als Zwischenprodukt entstehende Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI kann isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Die anschließende Reaktion fuehrt man in Gegenwart einer schwachen Base, vorzugsweise einem sec. Amin wie z.B. Dibutylamin bei einer Temperatur von 0 - 60°C, vorzugsweise bei 10 - 30°C durch.

Als Phosphortrihalogenide kommen in den oben genannten Verfahren beispielsweise Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid in Frage.

Bei Verfahren III c) gilt die unter I b) gegebene Beschreibung analog.

Die bei Verfahren I und III gegebenenfalls anfallenden Tetraalkylester koennen zu Diestern oder den freien Tetrasaeuren verseift werden. Die Verseifung zu Diestern geschieht in der Regel dadurch, daß man den Tetraalkylester mit einem Alkalihalogenid, vorzugsweise Natriumjodid in einem geeigneten Loesungsmittel wie z.B. Aceton bei Zimmertemperatur behandelt.

Hierbei entsteht das symmetrische Diester/Dinatriumsalz, das gegebenenfalls durch einen sauren Ionenaustauscher in die Diester/ Disaeure umgewandelt werden kann. Die Verseifung zu freien Diphosphonsaeuren geschieht in der Regel durch Kochen mit Salz- oder Bromwasserstoffsaeure. Man kann jedoch auch eine Spaltung mit Trimethylsilylhalogenid, vorzugsweise dem Bromid oder Jodid vornehmen. Die freien Diphosphonsaeuren koennen umgekehrt durch Kochen mit Orthoameisensaurealkylestern wieder in die Tetraalkylester ueberfuehrt werden. Die freien Diphosphonsaeuren der allgemeinen Formel I koennen als freie Saeuren oder in Form ihrer Mono- oder Dialkalisalze isoliert werden. Die Alkalisalze lassen sich in der Regel durch Umfaellen aus Wasser/Methanol oder Wasser/Aceton gut reinigen.

Als pharmakologisch vertraegliche Salze werden vor allem Alkali- oder Ammoniumsalze verwendet, die man in ueblicher Weise z.B. durch Titrieren der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge waessrigem Ammoniak oder Aminen wie z.B. Trimethyl- oder Triethylamin herstellt.

Die erfindungsgemaßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle ueblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Loesungen, Suspensionen etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler und Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsaeure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylenoxid) zur Viskositaetsregelung. Fluessige Traegerstoffe fuer Injektionsloesungen muessen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kielselsaeuren, hoehermolekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaeure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Sueßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhaengen. Die taeglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 1 - 1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 10 - 200 mg/Mensch und koennen auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und den durch Kombination aller in den Anspruechen genannten Bedeutungen ableitbaren Verbindungen die folgenden Diphosphonate sowie deren Methyl- oder Ethylester:

- 1-Amino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 1-Dimethylamino-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-octadecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
- 3-(N-Methyl-N-tetradecylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure

3-(N-Decyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
 3-(N-Heptyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
 1-Hydroxy-4-methyl-4-(N-nonyl-N-methylamino)butan-1,1-diphosphonsaeure
 4-(N-Dodecyl-N-methylamino)butan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
 5 3-(N-Dodecyl-N-isopropylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure
 1-Hydroxy-5-methyl-5-(N-nonyl-N-methylamino)pentan-1,1-diphosphonsaeure
 1-(Hydroxy-3-(N-cyclohexylmethyl-N-propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure
 2-(N-Methyl-N-isobutylamino)ethan-1,1-diphosphonsaeure
 2-(N-Methyl-N-pentylamino)ethan-1,1-diphosphonsaeure

10 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsge-
 maßen Verbindungen verwendet werden koennen. Sie sollen jedoch keine Einschraenkung des Erfindungs-
 gegenstandes darstellen. Die Struktur dieser Verbindungen ist durch H- und P-NMR-Spektroskopie gesi-
 chert, die Reinheit mittels P-NMR-Spektroskopie, Duennschichtelektrophorese (Cellulose, Oxalat-Puffer von
 pH = 4.0) und mittels C,H,N,P,Na-Analyse bestimmt. Zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen
 15 werden die M_{rel} -Werte (= relative Mobilitaet) bezogen auf Pyrophosphat ($M_{rel} = 1.0$) angegeben.

Beispiel 1

20 1-Hydroxy-3-(N,N-di-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

13.3 g 3-N,N-Di-pentylamino-propionsaeure werden mit 7.1 g phosphoriger Saeure und 14.8 ml
 Phosphortrichlorid in 67 ml Chlorbenzol 20 Stunden bei 100°C gehalten. Dann dekantiert man vom
 Loesungsmittel ab und ruehrt den Rueckstand mit 180 ml 6 N Salzsaeure 8 Stunden unter Rueckfluß. Man
 25 filtriert von etwas Unloeslichem ab, konzentriert das Filtrat und gibt es auf eine Amberlite-Saeule IR 120,
 H±Form. Die Elution mit Wasser wird elektrophoretisch verfolgt. Die gewuenschten Fraktionen werden
 vereinigt, eingeeengt, mit Aceton ausgeruehrt und die erhaltenen Kristalle isoliert.

Man erhaelt so 12.9 g Rohprodukt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser erhaelt man 4.7 g
 = 22 % analysenreines Produkt als Halbhydrat. Fp. 114°C Sintern, 189 - 191°C Zers. (M_{rel} : 0.24).

30 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Dipentylamin wird in Toluol mit Acrylsaeuremethylester im Molverhaeltnis 1:3 umgesetzt. Man erhaelt 28 %
 des oeligen Dipentyl-aminopropionesters, der mit 1 N Natronlauge verseift wird und 56 % der gewuen-
 schten Saeure liefert, Fp. 47 - 49°C.

35

Beispiel 2

40 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-nonylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhaelt man aus der 3-N-Methyl-N-nonylamino-
 propionsaeure das entsprechende Diphosphonat mit 10 % Ausbeute, Fp. 159°C Sintern, 178 - 184°C (M_{rel} :
 0.22).

45 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Nonylamin wird mit Benzaldehyd in 96 % Ausbeute zur oeligen Schiffschen Base umgesetzt. Die
 Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator gibt mit 94 % Ausbeute N-Benzyl-N-nonylamin, als Oel. Daraus
 erhaelt man mit Formalin und Ameisensaeure 98 % des oeligen N-Benzyl-N-methyl-N-nonylamins. Die
 hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes mit Palladium-Kohle-Katalysator liefert quantitativ das sek.
 50 Amin als Oel, das, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit Methylacrylat umgesetzt und verseift wird. Ausbeute
 an Ester 81 % Oel, an Saeure 95 % pastoese Substanz.

Beispiel 3

55

3-(N-Cyclohexyl-N-methylamino)-1-hydroxy-propan-1,1-diphosphonsaeure

15 g 3-N-Cyclohexyl-N-methylamino-propionsaeure, hergestellt aus N-Cyclohexyl-N-methylamin (Handelspraeparat) und Methylacrylat in Toluol (76 % Ausbeute Ester, Fp. 131 - 134°C; 92 % Ausbeute Saeure, Fp. 101 - 105°C) werden mit 13.3 g phosphoriger Saeure auf 80°C erhitzt. Die Schmelze wird mit 14.1 ml Phosphortrichlorid versetzt und bei gleicher Temperatur 16 Stunden gehalten.

Dann gibt man 240 ml Wasser dazu und ruehrt einen Tag lang bei 100°C. Man filtriert, konzentriert im Vakuum und gießt das Oel in 1 L Aceton, wobei Kristallisation einsetzt. Man loest in Wasser und reinigt durch Ionenaustauscherchromatografie, wie in Beispiel 1 beschrieben. Ausbeute: 4.5 g = 16.9 % Monohydrat. Fp. 142°C Sintern, 182°C Zers. (M_{rel} : 0.3)

Beispiel 4

1 g 3-N-Cyclohexylamino-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure werden in 30 ml Methylenchlorid suspendiert, 2.5 ml konz. Natronlauge zugegeben und unter Kuehlung mit 1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 0.3 ml Dimethylsulfat versetzt. Man ruehrt mehrere Stunden bei Raumtemperatur kraeftig durch. Nach ueblicher Aufarbeitung laeßt sich die Identitaet des erhaltenen produkts mit dem nach Beispiel 3 hergestellten nach Silylierung massenspektrometrisch nachweisen.

Die eingesetzte Diphosphonsaeure wird wie folgt erhalten:

Cyclohexylamin wird in Pyridin mit Acrylsaeure umgesetzt. Ausbeute an 3-N-Cyclohexylamino-propionsaeure 70%, Fp. 170 - 171°C. Die Umsetzung mit phosphoriger Saeure und Phosphortrichlorid liefert 31 % der Diphosphonsaeure vom Fp. 164°C Zers..

Beispiel 53-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsaeure

3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino)propionsaeure (hergestellt aus N-Benzyl-N-methylamin durch Hydrierung mit Platinkatalysator, 70 % Ausbeute, Kp. 60°/16, Umsetzung mit Methylacrylat in Toluol, 37 % Ausbeute an 3-(N-Cyclohexylmethyl-N-methylamino) propionsaeuremethylester, Verseifung mit 1 N Natronlauge zur Saeure, Fp. 98 - 102°C, 63 % Ausbeute). Die Umsetzung mit phosphoriger Saeure/Phosphortrichlorid analog Beispiel 3 liefert 34 % der Diphosphonsaeure, Fp. 180 - 194°C Zers. (M_{rel} : 0.31).

Beispiel 61-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-Propylamino)propan-1,1-diphosphonsaeure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhaelt man aus der 3-N-Nonyl-N-propylamino-propionsaeure die entsprechende Diphosphonsaeure vom Fp. 100-105°C mit 50 % Ausbeute (M_{rel} : 0.23).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Propionylchlorid quantitativ zum Saeureamid umgesetzt, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum sekundaeren Amin mit 71 % Ausbeute reduziert wird (Kp. 113 - 117°C/16). 1 mol N-Nonyl-N-propylamin werden mit 3 mol Methylacrylat in Toluol umgesetzt und ergeben 81 % eines Oels, das mit 1 N Natronlauge verseift wird und 14 % der gewuenschten Saeure vom Fp. 45 - 47° liefert.

Beispiel 7

500 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Diphosphonsaeure werden in 5 ml Wasser suspendiert, mit 2.68 ml 1 N Natronlauge geloest, etwas konzentriert und durch Eingießen in Aceton zur Kristallisation gebracht. Man erhaelt so 440 mg = 78 % des Dinatriumsalzes in Form des Monohydrats der 1-Hydroxy-3-(N,N-dipentyl-amino)propan-1,1-diphosphonsaeure. Der Fp. liegt ueber 300°C.

Beispiel 81-Hydroxy-3-(N-nonyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure

- 5 2 mol Nonylamin werden mit 1 mol Valeroylchlorid in Ether umgesetzt, die Suspension abgesaugt, das Filtrat eingeengt und so quantitativ das N-Nonyl-valeriansäureamid vom Fp. 29-31°C erhalten. Die Reduktion mit 1.65 mol Lithiumaluminiumhydrid in Ether gibt 78 % eines farblosen Oels (Kp. 142 - 146°C / 16 Torr). Die Addition dieses N-Nonyl-N-pentylamins an Methylacrylat (96 % Ausbeute, Oel) und nachfolgende Verseifung mit 1 N Natronlauge liefert 64 % einer pastösen Substanz :
- 10 3-(N-Nonyl-N-pentylamino)propionsäure, die analog Beispiel 3 zur Diphosphonsäure umgesetzt wird. Ausbeute 87 %, Fp. 168 - 176°C (M_{rel} : 0.14).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel 9

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

5

	Ausbeute	Fp.
<u>A. Zwischenprodukte:</u>		
N-Benzyliden-pentylamin	94%	Oel
N-Benzyl-N-pentylamin	74%	Paste
N-Benzyl-N-methyl-N-pentylamin	95%	Oel
N-Methyl-N-pentylamin	49%	Oel
3-(N-Methyl-N-pentylamino)acryl- säure-methylester	93%	Oel
3-(N-Methyl-N-pentylamino)- acrylsäure	34%	Zerfliessliche Kristalle

Endprodukt:1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)-

<u>propan-1,1-diphosphonsäure</u>	Mrel= 0,44 12%	84°C zers.
-----------------------------------	-------------------	------------

B. Zwischenprodukte:

N-Benzyliden-isobutylamin	96%	Oel
N-Benzyl-N-isobutylamin	71%	Oel
N-Benzyl-N-isobutyl-N-methylamin	93%	Oel
N-Isobutyl-N-methylamin	96%	Oel
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)- acrylsäure-methyl-ester	90%	Oel
3-(N-Isobutyl-N-methylamino)- acrylsäure	57%	Oel

55

Endprodukt:1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure $M_{rel} = 0,40$ (Monohydrat)

Ausbeute 39 %

Fp. 140°C
-Zers.C. Zwischenprodukte:

N-Benzyliden-hexadecylamin	85 %	Oel
N-Benzyl-N-hexadecylamin	76 %	Wachs
N-Benzyl-N-hexadecyl-N-methylamin	93 %	Oel
N-Hexadecyl-N-methylamin	98 %	Wachs
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)- acrylsäuremethylester	100 %	wachs
3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)- acrylsäure	37 %	58-60°C

Endprodukt:3-(N-Hexadecyl-N-methylamino)propan-
1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure $M_{rel} = 0,1$ 72 %198°/254°C
Zers.

Die oeligen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Reinigung der
55 Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscherchromatografie.

Beispiel 10

3-N,N-Dinonylaminopropan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben, erhält man aus der 3-N,N-Dinonylamino-propionsäure die entsprechende Diphosphonsäure als halbhydrat mit 49% Ausbeute vom Fp. 83°C Sintern, 161-171°C Schmelzen unter Gasentwicklung (M_{rel} : 0,16).

Die Reaktionsfolge zur Herstellung des Ausgangsmaterials ist analog der in Beispiel 6 beschrieben:

- Pelargonsäure-N-nonylamid, Ausbeute 100%, Fp. 52 - 55°C;
 N,N-Diononylamin, Ausbeute 79%, Fp. 37 - 39°C;
 3-N,N-Dinonylaminopropionsäuremethylester, Ausbeute 71%, Öl;
 3-N,N-Dinonylaminopropionsäure, Ausbeute 18%, zerfließliche Kristalle.

Beispiel 111-Hydroxy-4-(N,N-di-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-diphosphonsäure

4 g 4-Amino-1-hydroxybutan-1,1-diphosphonsäure werden in 64 ml 1N Natronlauge gelöst, mit 3,8 ml Isovaleraldehyd versetzt und nach Zugabe von 2,5 g Palladiumkohle 10 % bei 5 Bar hydriert. Der Verlauf wird elektrophoretisch verfolgt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Man filtriert, engt nach Ansäuern mit Amberlite R120-H⁺-Form ein bis zur Kristallisation und isoliert so 1,3 g Kristalle = 20 % vom Fp. 225 - 227° Zers. (M_{rel} : 0,39). In der Mutterlauge verbliebene, intermediär gebildete 1-Hydroxy-4-(N-3-methylbutyl-amino)butan-1,1-diphosphonsäure kann erneut zur reduktiven Alkylierung eingesetzt werden.

Beispiel 123-(N-Benzyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-N-Benzyl-N-methylaminopropionsäure mit 36 % Ausbeute die gewünschte Diphosphonsäure als Monohydrat mit dem Zers.p. 117°C (M_{rel} : 0,37).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

N-Benzyl-N-methylamin wird analog Beispiel 1 mit Methylacrylat umgesetzt und der mit 76 % erhaltene ölige Ester ohne Destillation mit 1 N natronlauge verseift. Man erhält so mit 67 % Ausbeute die ölige Säure, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Beispiel 133-(N-Dodecyl-N-methylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-N-Dodecyl-N-methylaminopropionsäure mit 28 % Ausbeute die gewünschte Verbindung. Zers.p. 200-216°C (M_{rel} : 0,1).

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Die ölige Schiffsche Base aus Dodecylamin und Benzaldehyd (81 % Ausbeute) wird mit Pd-Katalysator hydriert: 74 % ölige N-Benzylverbindung. Die reduktive Alkylierung mit Formalin-Ameisensäure gibt mit 82 % ebenfalls öliges tertiäres Amin. Die kat. Abhydrierung des Benzylrestes geht quantitativ. Das ölige sek. Amin wird direkt mit Methylacrylat umgesetzt (50 % pastöse Substanz) und ohne Reinigung verseift. Die gewünschte Säure wird mit 39 % als zähe Masse erhalten und direkt eingesetzt.

Beispiel 14

3-(N-Benzyl-N-propylamino)propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure

Analog Beispiel 3 erhält man aus der 3-(N-Benzyl-N-propylamino) propionsäure mit 35 % Ausbeute die gewünschte Verbindung. Fp. 112-115°C Zers. (M_{rel} : 0.33).

5 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

Die ölige Schiff-Base aus Propylamin und Benzaldehyd (86 % Ausbeute) wird in Gegenwart von Pd-Katalysator hydriert und gibt mit 81 % Ausbeute N-Benzyl-N-propylamin. Das ölige sek. Amin wird nun mit Methylacrylat umgesetzt: 69 % ölicher Ester und daraus durch alkal. Verseifung die ebenfalls ölige Säure mit 88 % Ausbeute erhalten.

Beispiel 14 A

15 In analoger Weise (s. Beispiel 14) erhält man aus Isopropylamin die 3-(N-Isopropyl-N-methylamino)-propionsäure mit 76 % Ausbeute, Fp. 56-59°C und daraus die 1-Hydroxy-3-(N-isopropyl-N-methylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure (M_{rel} : 0.41). Ausbeute: 64 %, Fp. 215-219°C Zers.

20 Beispiel 15

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben werden hergestellt:

25 A. Zwischenprodukte:

N-Benzyliden-2-butylamin 89 % Öl

N-Benzyl-2-butylamin 92 % Öl

N-Benzyl-N-2-butyl-N-

methylamin

30 N-2-Butyl-N-methylamin-HCl 98 % 40-46°C

3-(N-2-Butyl-N-methylamino)- 88 % Öl

propionsäuremethylester

3-(N-2-Butyl-N-methylamino)- 95 % Öl

propionsäure

35

Endprodukt: 3-(N-2-Butyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure
39 % 95-105°C

M_{rel} : 0.42

40

45

50

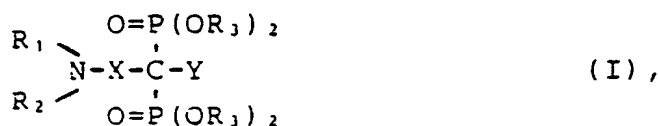
55

	B. Zwischenprodukte	Ausbeute	Fp.
5	3-N-Butylamino-propion- säure-methylester K _{p20} : 95-100°C	75 %	Öl
10	3-(N-Butyl-N-methylamino)- propionsäure-methylester	-	Öl
15	3-(N-Butyl-N-methylamino) propionsäure (Ausbeute auf 1. Zwischenprodukt bezogen)	78 %	Öl
20	<u>Endprodukt: 3-(N-Butyl-N-methylamino)-propan-1-hydroxy-1,1-diphosphonsäure</u> 65 % 116-121°C M _{rel} : 0.39		
25	C. Zwischenprodukte: 4-(N-Methyl-N-nonylamino)-buttersäure 47 % Öl		
30	<u>Endprodukt: 1-Hydroxy-4-(N-methyl-N-nonylamino)butan-1,1-diphosphonsäure-dinatrium-salz-Dihydrat</u> 11 % > 300°C M _{rel} : 0.25		
35	D. Zwischenprodukte: 3-N-Undecylamino-propionsäure 62% 76-80°C 3-N-Methyl-N-undecylamino-propionsäure 59 % Wachs		
40	<u>Endprodukt: 1-Hydroxy-3-N-methyl-N-undecylamino)propan-1,1 diphosphonsäure-di-Kaliumsalz-Dihydrat</u> 23 % 238°C Aufsch.		
45			

Die öligen Zwischenprodukte werden ohne Destillation direkt weiter umgesetzt. Die Struktur ist spektroskopisch gesichert. Die Reinigung der Endprodukte erfolgt durch Ionenaustauscher-Chromatographie.

Ansprüche

1. Diphosfonate der allgemeinen Formel I



10 in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20 R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

25 Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

30 2. Diphosfonate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ einen Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Cyclohexylmethylrest bedeutet,

35 R₂ eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Undecyl-, Deodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl- oder Benzylgruppe darstellt,

R₃ Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Isobutylgruppe bedeutet,

40 X eine Methylen-, Ethylen- und Propylengruppe darstellt

und

Y Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet,

45 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

3. Diphosfonate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in der

R₁ eine Methyl- oder n-Propylgruppe bedeutet,

50 R₂ eine Isobutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Benzylgruppe darstellt,
R₃ Wasserstoff bedeutet,

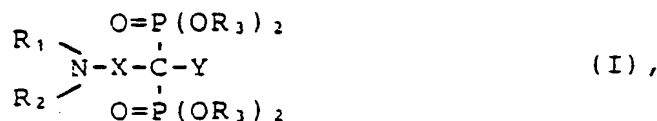
X eine Ethylengruppe und

55 Y eine Hydroxygruppe bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

4. 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure oder 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsäure, deren C₁-C₄-Alkylester sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

5. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I



in der

R₁ einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Cyclohexyl substituierten Alkylrest mit 1 - 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₂ den Cyclohexyl- oder Cyclohexylmethylrest, den Benzylrest oder einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. durch Phenyl oder Sauerstoff, der verestert oder verethert sein kann, substituierten Alkylrest mit 4 - 18 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R₃ Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen

und

Y Wasserstoff, Hydroxy oder ggf. durch Alkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Amino bedeuten,

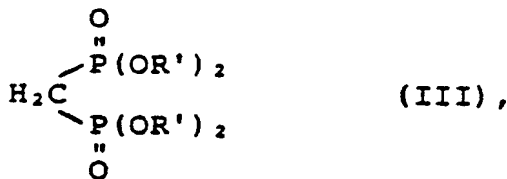
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man

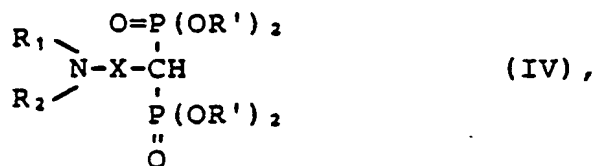
- I. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Wasserstoff bedeutet,
 - a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in der R₁, R₂ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und B einen reaktiven Rest wie z.B. Halogen oder ein Sulfonat darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



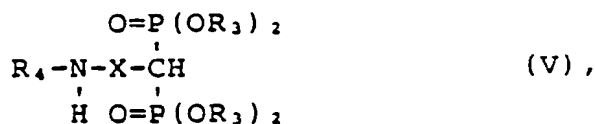
in der R' für Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl und Isobutyl steht, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel IV



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls die
 10 entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono-oder
 20 dialkyliert,

und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Saeuren der allgemeinen Formel I verseift

25 oder

II. für den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I Amino, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen
 substituiert ist, bedeutet,

30 ein Carbonsaeurederivat der allgemeinen Formel VI



in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine Nitril-, Iminoether-oder eine
 gegebenenfalls am Stickstoff durch niederes Alkyl substituierte Carboxamidogruppe darstellt,

40 mit einer Phosphorverbindung der allgemeinen Formel VII



in der $\text{T} = \text{Halogen}$, OH oder OR' bedeutet, wobei R' die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und
 45 gegebenenfalls anschließend zu Verbindungen der allgemeinen Formel I verseift
 oder

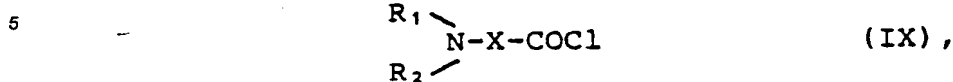
III. fuer den Fall, daß Y in der allgemeinen Formel I OH bedeutet,
 a) eine Carbonsaeure der allgemeinen Formel VIII



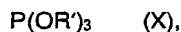
in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Gemisch aus phosphoriger
 Saeure oder Phosphorsaeure und einem Phosphorhalogenid umgesetzt und anschließend zur freien Diphos-
 55 phonsaeure der allgemeinen Formel I verseift,

oder

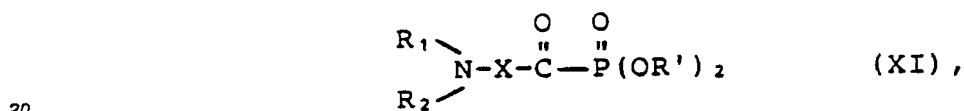
b) ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel IX



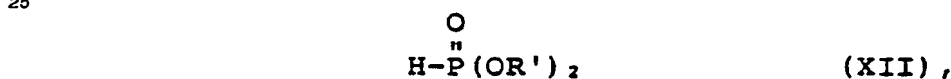
in der R_1 , R_2 , und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Trialkylphosphit der allgemeinen Formel X



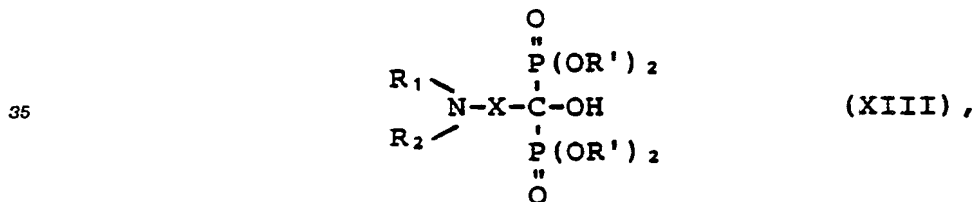
in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Acylphosphonat der allgemeinen Formel XI



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, anschließend mit einem Dialkylphosphit der allgemeinen Formel XII



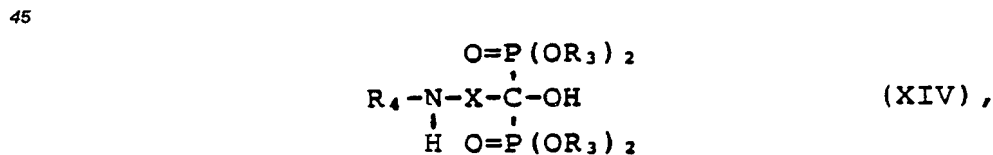
in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, zu einem Diphosphonat der allgemeinen Formel XIII



in der R_1 , R_2 , X und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben, reagieren läßt und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift,

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



in der R_3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff oder R_2 bedeutet, mono- oder dialkyliert und gegebenenfalls die entstandenen Tetraester zu Diestern oder Säuren der allgemeinen Formel I verseift

und die so hergestellten Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Diphosphonaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5, in der

R₁ einen Methyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Cyclohexylmethylrest bedeutet,

5 R₂ eine Butyl-, Isobutyl-, 3-Methylbutyl-, Pentyl-, Heptyl-, Nonyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Octadecyl-, Cyclohexyl-, Cyclohexylmethyl- oder Benzylgruppe darstellt,

R₃ Wasserstoff oder eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Isobutylgruppe bedeutet,

10

X eine Methylen-, Ethylen- und Propylengruppe darstellt

und

15 Y Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

7. Verfahren zur Herstellung von diphosphonaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 5 oder 6, in der

20

R₁ eine Methyl- oder n-Propylgruppe bedeutet,

R₂ eine Isobutyl-, Pentyl-, Nonyl- oder Benzylgruppe darstellt,

25 R₃ Wasserstoff bedeutet,

X eine Ethylengruppe und

Y eine Hydroxygruppe bedeutet,

30

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

8. Verfahren gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentylamino)propan-1,1-diphosphonsäure und 1-Hydroxy-3-(N-isobutyl-N-methylamino)propan-1,1-diphosphonsäure, deren C₁-C₄-Alkylester sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze.

35

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 sowie übliche pharmakologische Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

11. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4 zur Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 10 9899

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
X	US-A-3 733 270 (A.F. KERST) * Spalte 2, Zeilen 31-44; Spalte 4, Zeilen 21-38 *	1,5-11	C 07 F 9/38 C 07 F 9/40 A 61 K 31/66
X	--- SU-A- 739 076 (AS SIBE. CHEM. KINETI) * Insgesamt *	1,5-11	
Y	--- FR-A-2 259 615 (HENKEL CIE GmbH) * Seite 1, Zeile 36 - Seite 2, Zeile 24; Seite 3, Tabelle *	1,5-11	
Y	--- EP-A-0 175 315 (HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN) * Seite 5, Zeilen 1-10; Ansprüche *	1,5-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 F 9/00 A 61 K 31/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 21-08-1987	Prüfer BESLIER L.M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPA Form 1503 03 82